

厚生労働省科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)  
(分担)研究報告書(平成23-25年度)

創薬と新規治療法開発に資するヒト肝細胞キメラマウスを用いた

肝炎ウイルス制御に関する研究

## HCV制御に関わるNK細胞機能分子の解析

研究分担者 大段秀樹 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 教授

**研究要旨** Natural killer (NK) 細胞の、C型肝炎ウイルス (HCV) に対する感染防御機構は未だ十分に理解されていない。本研究では、肝移植時に得られる肝内および末梢血NK細胞のフェノタイプとHCVウイルス増幅抑制のメカニズムを解析した。その結果、ドナー肝グラフト内在性のNKp46<sup>bright</sup> 細胞高含有率が高ければ肝移植後早期のHCV RNA量の上昇が遅延した。NKp46<sup>bright</sup> 細胞はHCV感染細胞と接触することでIFN- $\gamma$  産生が亢進し、HCV増幅抑制効果を発揮した。また、HCV感染肝細胞癌の存在が、如何にNK細胞の抗腫瘍・ウイルス活性に影響をするかを解析する目的で、肝癌合併HCV感染ヒト肝細胞キメラマウスモデルを作成した。

### A . 研究目的

当施設では、現在、肝臓移植の原疾患の約 50%はC型肝炎ウイルス (HCV) 性肝硬変が占めているが、術後 HCV ウイルスの再感染は必発であり高率に肝硬変へ移行する。

肝移植後には免疫抑制療法のため獲得免疫である T/B 細胞の応答が抑制される。一方、ウイルス、細菌や腫瘍に対する自然免疫応答を司るマクロファージ、樹状細胞、Natural Killer(NK)細胞は、免疫抑制剤の

影響を受けにくい。特に NK 細胞は、カルシニューリン抑制薬の使用下においても、抗腫瘍活性や Interferon(IFN)産生能を維持する。しかし、肝硬変・肝臓がんの患者では NK 細胞の量・機能ともに低下していることが報告されている。我々は、HCV 合併 HCC での肝移植症例に対し、未成熟 natural killer (NK) 細胞を活性化させ移入する養子療法を臨床導入し、癌再発の有意な低下

とウイルス量の減少を認めた。

しかし、NK 療法後の抗 HCV 効果は、個人差によるばらつきが大きく、本研究ではレシピエントの IL-28B SNP がそれに関与するかどうかを解析した。また、肝臓内に豊富に存在する NK 細胞の存在比率および機能が移植後の HCV ウイルス感染抑制に寄与するかどうかを確認するため、肝移植のレシピエントおよびドナーの肝内 NK 細胞の表面マーカーの検索を行い、術後の HCV ウイルス量の変化との関係を解析し、NK 細胞が HCV 増幅抑制に関与するメカニズムを *in vitro* で評価した。

NK 細胞は腫瘍細胞上の特定抗原や液性因子によって活性化が促進あるいは抑制される。しかし、HCV 感染 HCC から NK 細胞に如何なるシグナルが伝達されるかは明らかではない上、HCV 感染 HCC 合併動物モデルはこれまでに存在しない。そこで、ヒト肝臓癌生着マウスモデルとして、ヒト肝細胞キメラマウスの有用性について検討した。

## B . 研究方法

### 1 . 肝臓移植レシピエントの IL-28B SNP と術後血清 HCV ウイルス量の解析

2006 年 1 月から 2012 年 9 月までに広島

大学病院で施行した C 型肝硬変を原疾患とし同意の得られた 37 例の肝移植症例レシピエントを対象とした。このうち、NK 療法施行群は 14 例、コントロール症例 (NK 療法非施行群) 23 例であった。術後の血清中 HCV-RNA 量の推移と IL-28B SNP 変異の関係を解析した。

### 2 . 肝臓内 NK 細胞フェノタイプ解析

広島大学病院で施行した C 型肝硬変を原疾患とし、同意の得られた肝移植症例を対象とした。レシピエント 13 例、健常人コントロールとしてドナー 9 例を対象に肝臓内リンパ球として摘出肝の臓器灌流液、および、末梢血中の NK 細胞を中心とするリンパ球関連マーカーをフローサイトメトリーで解析し、肝予備能と NK 細胞表面分子の関連について検討を行った。肝予備能は Child-Pugh を用いて比較的良好な A、B 群と予備能が低下した C 群の 2 群に分類した。また、肝移植術後の血清中 HCV-RNA 量の推移との関連性について解析した。

### 3 . HCV レプリコン細胞を用いた NK 細胞による HCV 複製抑制効果解析

広島大学病院で施行し、同意を得られた肝移植ドナー 9 例の摘出肝の臓器灌流液に含まれる肝臓内単核球を用いた。NK 細胞は NK cell isolation Kit を用い、磁気ソーティング法で分離した。NK 細胞の HCV ウィルス増幅抑制効果について、HCV レプリコン保持肝細胞株(Huh-7)を Target cell として *in vitro replicon assay system* で評価した。E:T ratio=4:1、Recombinant human IL-2 (25IU/ml) の存在下で、肝臓内 NK 細胞と HCV レプリコン保持肝細胞株を共培養し、48 時間後の HCV レプリコン細胞のルシフェラーゼ活性をルミノメーターで測定した。また、培養上清中のサイトカインを CBA assay 法で測定した。

#### 4. 肝臓内 NK 細胞の NKp46 分子の HCV 抑制能評価

肝局在 NK 細胞の活性化因子である NKp46 表出強度は個体差に富む。また、ドナー肝グラフト内の NKp46<sup>bright</sup> 細胞高含有率は肝移植術後 1 週間におけるレシピエント血中 HCV-RNA 値の低下と関連していた。そこで、anti-NKp46 ブロッキング抗体によって HCV 増幅抑制能が減弱するか否かを検討し

た。さらに、NK 細胞の他の活性化分子であり HCV 感染との関連が報告されている NKp30、NKG2D についても同様の検討を行った。

#### 5. 肝癌合併 C 型肝炎ウイルス感染ヒト肝細胞キメラマウスモデル作製

フェニックスバイオ社のヒト肝細胞キメラマウス (14~16 週齢) を用い、ヒト肝細胞癌株 (Huh7) を  $0.25 \times 10^6$ 、 $0.5 \times 10^6$ 、 $1.0 \times 10^6$  cells/マウスの割合で、経門脈的に注入した。また、マウスの NK 細胞による細胞傷害性の可能性を考慮し、癌細胞の移入前日に抗アジアロ GM1 投与群も合わせて検討した。判定は、血清中のヒトアルファフェトプロテイン (hAFP) 値、アルブミン量を ELISA で解析した。また、癌移入後 14 日目における肝臓内の腫瘍の生着を組織学的に検索した。

#### C. 研究結果

##### 1. 肝臓移植レシピエントの IL-28B SNP と術後血清 HCV ウィルス量の解析

広島大学病院で施行した、肝移植後活性化 NK 細胞療法を実施し、術後の HCV の抑制

効果について報告した。しかし、NK 療法後の抗 HCV 効果には個体差を認めており、NK 療法の効果にレシピエントの IL-28B SNP が関与しているか否かを解析した。その結果、NK 療法を行っていない群では、肝移植後の血清 HCV-RNA 値の推移において、TT グループが TG/GG にくらべやや低い傾向にあった（図 1）。

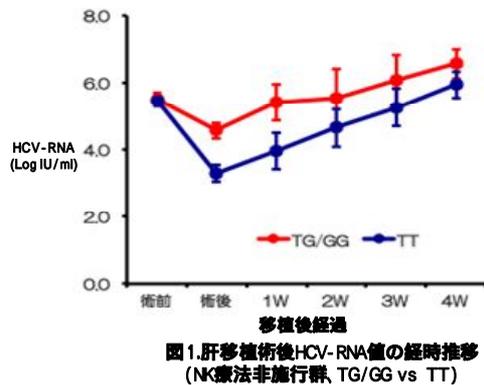


図 1.肝移植術後HCV-RNA値の経時推移 (NK療法非施行群, TG/GG vs TT)

NK 療法実施群では、TT 群で有意に術後のウイルス量が抑制されていることがわかった。さらに、TT 症例 8 例のうち、3 例に術後ウイルスの消失を認めしたが、TG/GG 群では消失症例は認めなかった（図 2）。以上のことから、宿主であるレシピエントの IL-28B SNP の違いによって NK 細胞療法の効果に違いがある可能性が示唆された。

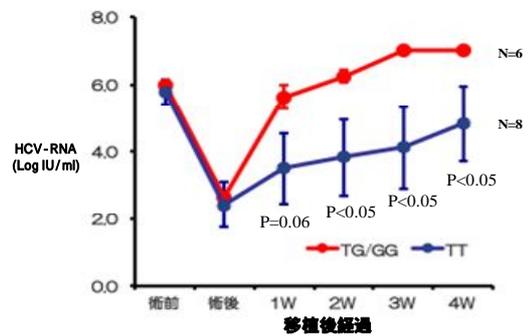


図 2.肝移植術後HCV-RNA値の経時推移 (NK療法施行群, TG/GG vs TT)

## 2. 肝臓内 NK 細胞フェノタイプ解析

レシピエントおよびドナーの末梢血と肝灌流液中のリンパ球解析はフローサイトメトリーで実施した。項目は、Natural Killer 細胞の表面抗原 (CD3, CD56) とともに活性化因子 (NKp30, 44, 46, NKG2D)、抑制性受容体 (CD158a, CD158b)、アポトーシス誘導分子 (Fas-L, TRAIL)、IL-2 レセプター (CD25, CD122) 等の表出について評価した。その結果、末梢血 NK 細胞では、レシピエントとドナー間で有意な差は認めなかったが、肝内 NK 細胞において、活性化因子である NKp46 と NKG2D の表出が、健常ドナーにくらべ低下しており、またレシピエントの肝予備能の低下に伴って減少することを確認した。さらに、ドナー肝の NKp46 の発現強度と肝移植後レシピエントの血清中 HCV-RNA 量との関係を確認すると、NKp46 強発現ドナー肝を移植されたレシピエントで

は、術後 1 週間目に HCV ウイルス量が発現ドナー肝を移植されたレシピエントに比べ抑制されていた。しかし、この差は術後経過とともに消失していることから、ドナー肝 NK 細胞上の NKp46 分子は、肝移植術後早期におけるウイルスの entry や replication の抑制に関連する可能性が考えられた (図 3)。

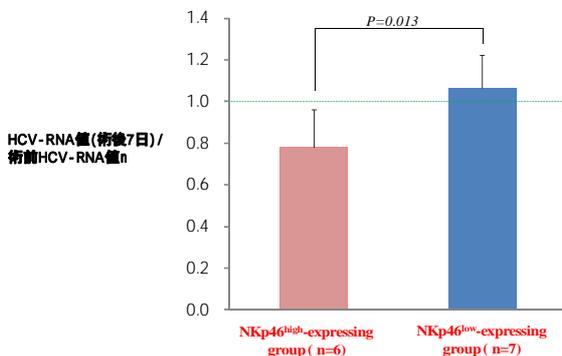


図 3 . ドナー肝グラフト内のNKp46発現は術後早期のHCVウイルス再感染に影響する可能性がある

### 3. HCV レプリコン細胞を用いた NK 細胞による HCV 複製抑制効果解析

フローサイトメトリーによるNK細胞のNKp46の表出とHCVレプリコン細胞のルシフェラーゼ活性抑制能との関係を解析した結果、NKp46<sup>bright</sup>細胞の存在比率が高いほどルシフェラーゼ活性抑制率も高く、両者には正の相関を認めた(図 4)。

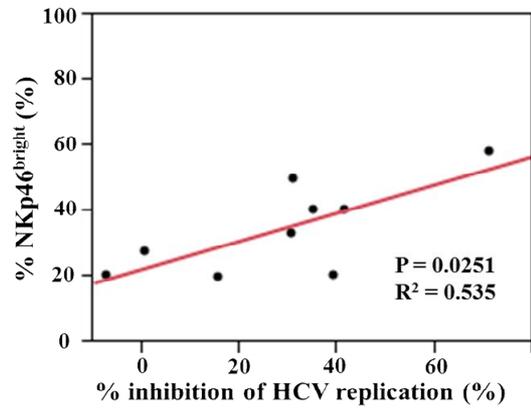


図 4 . 肝内NK細胞のHCV増殖抑制能はNKp46<sup>bright</sup>分画比率と最もよく相関した

また、48時間後の培養上清中に存在するサイトカインをCBAアッセイにより評価した。その結果、IFN- $\gamma$  産生とルシフェラーゼ活性抑制率は有意差をもって関連していることがわかった (図 5)。

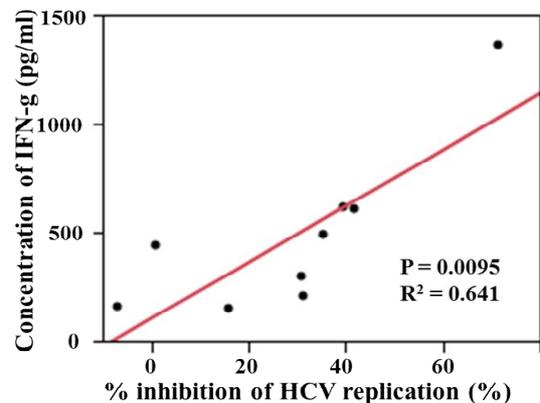


図 5 . H C V 増殖抑制能はIFN- $\gamma$  産生能と相関を認めた

### 4 . 肝臓内NK細胞のHCV抑制能に関わる機能分子の解明

HCVのウイルス増幅抑制にNK細胞のNKp46分子の直接関与を確認するため、*in vitro replicon assay*に抗ヒトNKp46モノクローナル抗体を添加した。また、その他のHCV抑制

にかかわる活性化分子としてNKp30やNKG2Dについても同様のブロッキングアッセイを行った。その結果、各抗体の添加により、ルシフェラーゼ活性抑制能の解除を認めた（図6）。さらに、NKp46とその他の分子との相乗効果を検討し、NKG2Dとのコンビネーションにおいて有意な抑制の解除を示した（図7）。

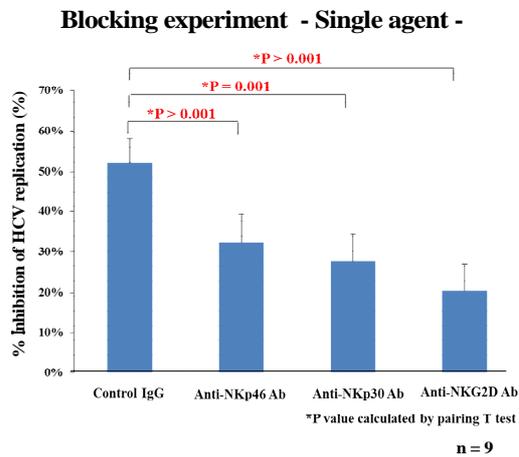


図6. Blocking抗体投与によりHCV増殖抑制能は有意に抑制された

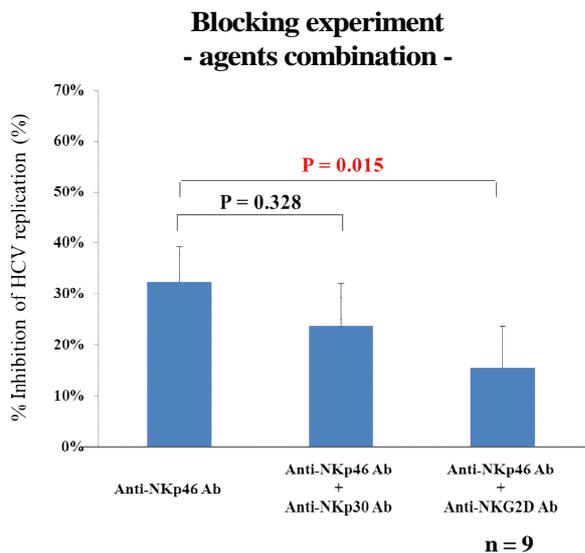


図7. 抗NKp46抗体と抗NKG2D抗体はHCV増殖抑制能に対して相乗的に作用した

## 胞キメラマウスモデル作製

Huh7はAFP産生のヒト肝臓癌株である。そこで、Huh7移入前と、移入後7、14日目における血清中のhAFP値をHOPE LABORATORIES社のMICROWELL ELISAキットを用いて測定した。その結果、正常ヒト肝細胞で置換したヒト肝細胞キメラマウスは、hAFPの産生を認めなかったが、 $1.0 \times 10^6$  cellsのHuh7を移入した群では、全例において14日目のhAFPの増加を認めた（図8）。そのうち、14日目において高値（300ng/ml）を呈したマウスは、組織学的にも肝臓内への腫瘍の生着を認めた（図9）。

## 5. 肝癌合併C型肝炎ウイルス感染ヒト肝細

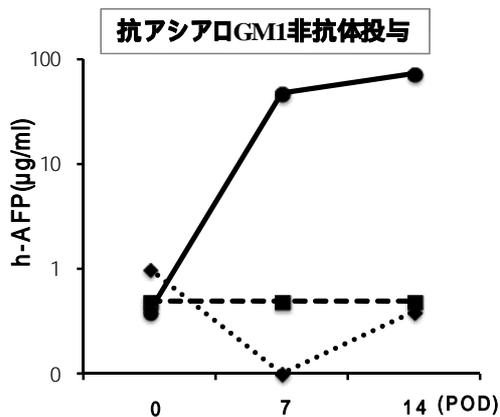
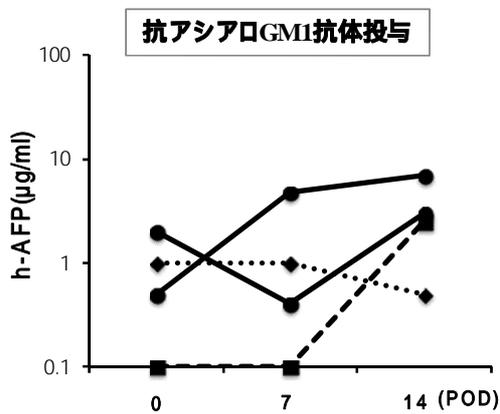


図8 Huh-7移入前後における血中hAFP値の推移  
(—:1 × 10<sup>6</sup>cells, --:0.5 × 10<sup>6</sup>cells,.....:0.25 × 10<sup>6</sup>cells)

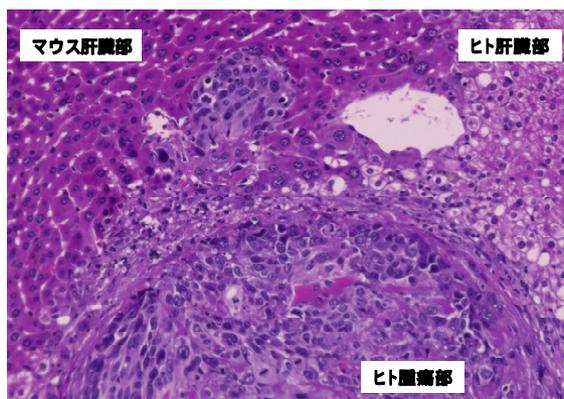


図9 . Huh-7移入14日における肝組織(HE染色 x10倍)

#### D . 考察

一般的に、NK 細胞は抗原刺激を必要とせずウイルス感染細胞や腫瘍細胞を破壊すると考えられている。その機構において、ヒ

ト NK 細胞に最も多い促進性受容体である NKp46 が重要な役割を果たす事が明らかとなりつつある。ここでは NK 細胞が HCV の肝細胞内 replication を抑制する過程において、NKp46 による認識を必要とする事を明らかとした。

NK 細胞の NKp46 の表出強度は、宿主の肝予備能と深く関連する事も示された。この関連は、HCV 感染 / 非感染を問わず、ウイルス因子以外の制御機構が存在する事が示唆された。一方で、ドナー肝 NK 細胞移入レシピエントにおいて IL-28B SNP と移植後早期の HCV RNA 量に有意な関連が確認された。今後、IL-28B SNP と肝内在 NK 細胞の NKp46 表出強度との間に、何らかの関連があるか否か、興味を持たれる。

本研究では、肝癌合併 C 型肝炎ウイルス感染ヒト肝細胞キメラマウスモデルが作製された。今後、NK 細胞を用いた抗腫瘍療法・抗 HCV 療法において、肝癌細胞の存在が NK 細胞の NKp46 表出強度および機能に如何に影響するかを解析する予定である。

#### E . 結論

肝臓移植後のレシピエントの HCV 再感染

およびその抑制には、グラフト肝内のNK細胞のNKp46の表出強度が移植後のHCV増幅と深く関わり、HCV抑制機構にはNK細胞のIFN- $\gamma$ 産生に依存することが明らかとなった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Wang C, Wang H, Ide K, Wang Y, Van Rooijen N, Ohdan H, Yang YG. Human CD47 expression permits survival of porcine cells in immunodeficient mice that express SIRP capable of binding to human CD47. *Cell Transplant*. 2011. 20:1915-1920.
2. Amano H, Hino H, Tateno C, Emoto K, Imaoka Y, Yamasaki C, Itamoto T, Tashiro H, Asahara T, Ohdan H, Yoshizato K. Therapeutic potential of propagated hepatocyte transplantation in liver failure. *J Surg Res*. 2011. 167(1): e29-37.
3. Tashiro H, Ishiyama K, Ohira M, Igarashi Y, Tahara H, Ide K, Onoe T, Tanaka Y, Ohdan H. Impact of adjuvant immunotherapy using liver allograft-derived lymphocytes on bacteremia in living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2011. 92(5):575-80.
4. Tanimoto Y, Tashiro H, Aikata H, Amano H, Oshita A, Kobayashi T, Kuroda S, Tazawa H, Takahashi S, Itamoto T, Chayama K, Ohdan H. Impact of pegylated interferon therapy on outcomes of patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma after curative hepatic resection. *Ann Surg Oncol*. 2012. 19(2):418-425.
5. Ide K, Tanaka Y, Onoe T, Banshodani M, Tazawa H, Igarashi Y, Basnet NB, Doskali M, Tashiro H, Ohdan H. Evidence for the immunosuppressive potential of calcineurin inhibitor-sparing regimens in liver transplant recipients with impaired renal function. *J Transplant*. 2011. Online only.
6. Kuroda S, Tashiro H, Igarashi Y, Tanimoto Y, Nambu J, Oshita A, Kobayashi T, Amano H, Tanaka Y, Ohdan H. Rho inhibitor prevents ischemia-

- reperfusion injury in rat steatotic liver. *J Hepatol*. 2011. 56(1):146-152.
- 7 . Iwako H, Tashiro H, Amano H, Tanimoto Y, Oshita A, Kobayashi T, Kuroda S, Tazawa H, Nambu J, Mikuriya Y, Abe T, Ohdan H. Prognostic significance of antithrombin III levels for outcomes in patients with hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy. *Ann Surg Oncol*. 2012. 19(9):2888-2896.
8. Oshita A, Tashiro H, Amano H, Kobayashi T, Onoe T, Ide K, Takaki S, Takahashi S, Arihiro K, Chayama K, Ohdan H. Safety and feasibility of diet-treated donors with steatotic livers at the initial consultation for living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2012. 93(10):1024-1030.
9. Tashiro H, Ide K, Amano H, Kobayashi T, Onoe T, Ishiyama K, Kuroda S, Tazawa H, Kono H, Aikata H, Takahashi S, Chayama K, Ohdan H. Surgical treatment for portosystemic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: Occlusion of portosystemic shunt in combination with splenectomy. *Hepatol Res*. 2012. 43(3):249-254.
10. Ohira M, Nishida S, Tryphonopoulos P, Tekin A, Selvaggi G, Moon J, Levi D, Ricordi C, Ishiyama K, Tanaka Y, Ohdan H, Tzakis AG. Clinical-scale isolation of interleukin-2-stimulated liver natural killer cells for treatment of liver transplantation with hepatocellular carcinoma. *Cell Transplant*. 2012. 21(7):1397-1406.
11. Kajitani K, Tanaka Y, Arihiro K, Kataoka T, Ohdan H. Mechanistic analysis of the antitumor efficacy of human natural killer cells against breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*. 2012. 134(1):139-155.
- 12 . Ohira M, Nishida S, Matsuura T, Muraoka I, Tryphonopoulos P, Fan J, Tekin A, Selvaggi G, Levi D, Ruiz P, Ricordi C, Ohdan H, Tzakis AG. Comparative analysis of T-cell depletion method for clinical

immunotherapy-anti-hepatitis c effects of natural killer cells via interferon-gamma production. Transplant Proc. 2013.45(5):2045-2050.

13. Onoe T, Tanaka Y, Ide K, Ishiyama K, Oshita A, Kobayashi T, Amano H, Tashiro H, Ohdan H. Attenuation of Portal Hypertension by Continuous Portal Infusion of PGE1 and Immunologic Impact in Adult-to-Adult Living-Donor Liver Transplantation. Transplantation. 2013.95(12):1521-1527.

14. 大段秀樹. State of the Art 肝免疫と肝臓外科 Liver Immunity and Surgery. Frontiers in Gastroenterology. 2013. 18(3):203-213.

## 2. 学会発表

1. Teraoka Y, Ide K, Tahara H, Basnet N, Morimoto H, Ohdan H. Genetic induction of mouse CD47 on rat insulinoma cells prevents macrophage-mediated xenograft rejection through CD47-SIRP $\alpha$  inhibitory signaling in mice. American Transplant Congress

2011. 2011.4.30-5.4. Philadelphia, USA.

2. Igarashi Y, Ohdan H. Liver sinusoidal endothelial cells expressing carbohydrates render reactive immature B cells tolerant through PD-1/PDL-1 pathway. American Transplant Congress 2011. 2011.4.30-5.4. Philadelphia, USA.

3. Hotta R, Tanaka Y, Doskali M, Ohira M, Hiraga N, Chayama K, Ohdan H. A possible adoptive immunotherapy with PBMC-Derived CD56+ cells for preventing HCV re-infection after liver transplantation. American Transplant Congress 2011. 2011.4.30-5.4. Philadelphia, USA.

4. Tanaka Y, Tashiro H, Takanashi S, Chayama K, Ohdan H. Cellular Alloreactivity prior to interferon-based antiviral therapy is predictive of chronic rejection in liver transplantation recipients with recurrent hepatitis. American Transplant Congress 2011. 2011.4.30-5.4. Philadelphia, USA.

5. Banshodani M, Onoe T, Tahara H,

- Igarashi Y, Tanaka Y, Ide K, Ohdan H. Specific suppression of allospecific T cells via the PD-1/PD-L1 pathway in an allogeneic liver endothelium repopulation model. American Transplant Congress 2011. 2011.4.30-5.4. Philadelphia, USA.
6. Tazawa H, T Irei, Y Tanaka, Igarashi Y, Yamashita M, Tashiro H, Ohdan H. Pivotal role of invariant NKT cell - B cell interaction in antibody production against transplant-associated carbohydrate epitopes. Basic Science Symposium. 2011.6.2-3. Boston, USA.
7. Ohdan H. Adoptive immunotherapy for inducing anti-HCC and anti-HCV activity after liver transplantation. 21st World congress of the international association of surgeons, gastroenterologists and oncologists. 2011.11.9-12. 東京.
8. Onoe T, Tanaka Y, Hashimoto S, Ide K, Banshoudani M, Igarashi Y, Kobayashi T, Amano H, Tashiro H, Ohdan H. Continuous portal infusion of PGE1 attenuates portal hypertension and alloimmune responses in adult-to-adult living donor liver transplantation. CAST 2011. 2011.9.25-28.ソウル, 韓国.
9. Tanaka Y, Tashiro H, Ide K, Onoe T, Ishiyama K, Ohdan H. Tailoring immunosuppressive therapy on the basis of immune monitoring by a multiparametric mixed lymphocyte reaction assay reduces infectious complications and mortality in living-donor liver transplantation. CAST 2011. 2011.9.25-28.ソウル, 韓国.
10. Araki K, Tanaka Y, Ohdan H. A novel method for intracellular profiling of stat activation pattern in T cells responding to allostimulation. CAST 2011. 2011.9.25-28.ソウル, 韓国.
11. 井手健太郎, 尾上隆司, 番匠谷将孝, 田澤宏文, 寺岡義布史, 堀田龍一, 山下正博, 橋本慎二, 平田文宏, 森本博司, 田代裕尊, 大段秀樹. 胆汁中 CX3CL1 測定による移植肝グラフトの評価. 第 111 回日本外科学会定期学術集会. 2011.5.26-28. 東京.
12. 田代裕尊, 相方浩, 谷本新学, 天野尋

- 暢, 大下彰彦, 小林剛, 茶山一彰, 大段秀樹. C 型慢性肝炎関連肝細胞癌切除後の PEG-IFN 療法による予後改善効果. 第 47 回日本肝臓学会総会. 2011.6.2-6.3. 東京.
13. 堀田龍一, 田中友加, Marlen Doskali, 五十嵐友香, 安部智之, 森本博司, 寺岡義布史, 山下正博, 田澤宏文, 番匠谷将孝, 井手健太郎, 尾上隆司, 田代裕尊, 大段秀樹. 末梢血からリモデリングした活性化 CD56+ 細胞の HCV 増殖抑制効果. 第 29 回日本肝移植研究会. 2011.7.22-7.23. 仙台.
14. 五十嵐友香, 大段秀樹. 肝類洞内皮細胞は PDL-1/PD-1 pathway を介し B 細胞の糖鎖抗原特異的抗体産出を抑制する. 第 47 回日本移植学会総会. 2011.10.4-6. 仙台.
15. 堀田龍一, 石山宏平, 大平真裕, 五十嵐友香, 田中友加, 井手健太郎, 尾上隆司, 田代裕尊, 大段秀樹. HCC を合併した肝移植患者に対する術後補助療法の確立 - 活性化 NK 細胞療法の臨床経過報告 -. 第 29 回日本肝移植研究会. 2011.7.22-7.23. 仙台.
16. 寺岡義布史, 井手健太郎, 森本博司, 田中友加, 尾上隆司, 石山宏平, 五十嵐友香, 田澤宏文, 大段秀樹. レシピエント種 CD47 遺伝子導入によるマクロファージ性拒絶抑制効果の in vivo 検証. 第 29 回日本肝移植研究会. 2011.7.22-7.23. 仙台.
17. 田代裕尊, 茶山一彰, 大段秀樹. ドナー由来活性化リンパ球細胞療法による生体肝移植後の敗血症予防. 第 29 回日本肝移植研究会. 2011.7.22-7.23. 仙台.
18. 安部智之, 田代裕尊, 尾上隆司, 石山宏平, 井手健太郎, 田澤宏文, 大段秀樹. 生体肝移植後に発生した NODAT 症例についての検討. 第 48 回日本移植学会総会. 2012.9.20-22. 愛知.
19. 谷峰直樹, 田中友加, 安部智之, 堀田龍一, 五十嵐友香, 石山宏平, 田代裕尊, 大段秀樹. C 型肝炎患者における Natural Killer 細胞の活性化委レセプターの表出は肝予備能に依存して低下する. 第 48 回日本移植学会総会. 2012.9.20-22. 愛知.
20. 天野尋暢, 田代裕尊, 小林剛, 黒田慎太郎, 田澤宏文, 楠部潤子, 御厨美洋, 安部智之, 尾上隆司, 大段秀樹. 肝細胞癌術後多発再発に対する治療戦略. 第 67 回日本消化器外科学会. 2012.7.18-20. 富山.
21. 黒田慎太郎, 田代裕尊, 五十嵐友香, 楠部潤子, 御厨美洋, 小林剛, 天野尋暢,

田澤宏文，安部智之，田中友加，大段秀樹。  
Rho キナーゼ阻害剤は脂肪肝の虚血再灌流  
障害を軽減する。第 112 回日本外科学会定  
期学術集会。2012.4.12-14。千葉。

22. 田代裕尊，天野尋暢，小林剛，尾上隆  
司，石山宏平，井手健太郎，大段秀樹。肝  
細胞癌に対する外科治療と術後補助療法。  
第 112 回日本外科学会定期学術集会。  
2012.4.12-14。千葉。

23. 谷峰直樹，田中友加，石山宏平，井手健  
太郎，田澤宏文，寺岡義布史，堀田龍一，  
山下正博，安部智之，橋本慎二，平田文宏，  
森本博司，清水誠一，佐伯吉弘，五十嵐友  
香，田代裕尊，大段秀樹。硬変肝に局在する  
Natural Killer 細胞の機能抑制機構。第  
113 回日本外科学会定期学術集会。  
2013.4.11-13。福岡。

24. Ohdan H. Do Allograft Responses  
Effect HCV Recurrence? ILTS 19th.  
2013.6.12-15. Sydney, Australia.

25. 御厨美洋，田代裕尊，天野尋暢，小林  
剛，石山宏平，井手健太郎，大平真裕，安  
部智之，橋本昌和，大段秀樹。NAFLD 関連  
肝細胞癌における臨床病理と外科的治療成  
績：C 型関連肝細胞癌との相違。第 25 回日

本肝胆膵外科学会。2013.6.12-14。宇都宮。

26. 谷峰直樹，田中友加，安部智之，石山宏  
平，井手健太郎，大平真裕，田澤宏文，田  
代裕尊，大段秀樹。肝内在 NKp46 高発現 NK  
細胞は移植後 HCV 再感染初期に抑制的機能  
を有する。第 31 回日本肝移植研究会。  
2013.7.4-5。熊本。

27. 田中友加，大平真裕，尾上隆司，井手健  
太郎，石山宏平，田代裕尊，大段秀樹。肝  
移植後抗ドナー T 細胞応答に伴い産生され  
る IFN- $\gamma$  は術後 HCV-RNA 抑止に關与する。  
第 31 回日本肝移植研究会。2013.7.4-5。熊  
本。

28. 大平真裕，石山宏平，堀田龍一，清水誠  
一，田中友加，田代裕尊，Andreas Tzakis，  
西田正剛，大段秀樹。肝臓由来ナチュラル  
キラー細胞を用いた肝細胞癌肝移植に対す  
る補助免疫療法：広島大学・マイアミ大学  
共同研究の臨床経過報告。第 49 回日本移植  
学会総会。2013.9.5-7。京都。

## G. 知的所有権の取得状況

特になし

